

⑤1 Int. Cl.

C 07 d
C 07 c
A 61 k

⑤2 日本分類

30 C 2
16 E 612
16 B 651
16 E 362
30 B 7
16 B 813

日本国特許庁

特 許 公 報

①特許出願公告

昭47-19917

④4公告 昭和47年(1972)6月6日

発明の数 1

(全3頁)

1

2

⑤4 5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸又はその5
-メチル体の塩基性アミノ酸塩の製法

※⑦発明者 伊藤徳樹

東京都板橋区蓮根3の16の1

⑦出願人 山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2の5の1

⑦特願 昭45-133

⑦出願 昭44(1969)12月26日5

代理人 弁理士 砂川五郎

⑦発明者 村上増雄

東京都文京区千石2の19の1の
502

発明の詳細な説明

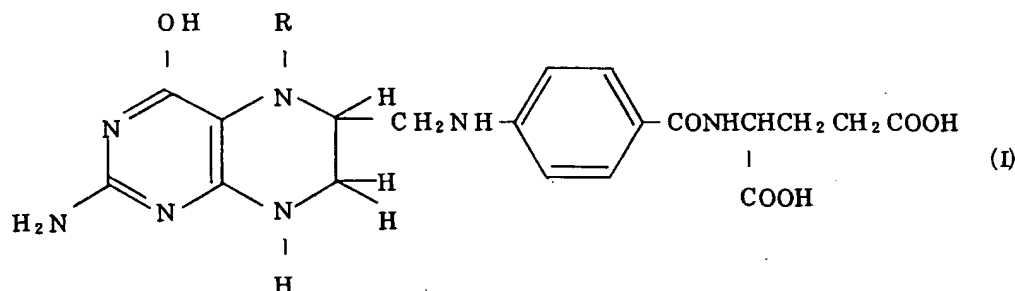
本発明は式

同

今井一夫

大宮市日進町2の1314

※



(式中Rは水素原子又はメチル基を意味する。)
で示される5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸
(式(I)に於いてR=H、以下THFAと略)又は
5-メチル-5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸
(式(I)に於いてR=CH₃、以下5-Me-THFA
と略)と塩基性アミノ酸とを反応させることを特
徴とするTHFA又は5-Me-THFAの塩基性
アミノ酸塩の製法に関する。

式(I)で示される化合物は葉酸の生体内における
活性型とも言われ、貧血予防作用、肝臓保護作用
等生体内代謝機能に関与する重要な物質であつて
注射剤として人体に適用することが望まれている
が未だ市販されていない。

THFAは遊離酸の純粋な結晶としては取り出
されたことがないので、これを含む反応溶液を単
にpHをアルカリで調節して注射剤とすることは
純度の点からみて好ましくない。そして硫酸塩の
みが純粋な結晶として知られているが、これは酸
性が強くそのまま注射剤とすることはできない。

一方、5-Me-THFAは遊離酸及びカルシ
ウム、バリウム塩が知られているが、これらは水
に難溶性のため注射剤としては使用できない。

本発明者等は純粋でしかもそのまま注射剤とし
て使用でき水溶性であるTHFA及び5-Me-
THFAの結晶性塩の製造を目的として研究の結
果、意外にもそれらの塩基性アミノ酸塩が該目的
を解決するという新知見を得たのである。

本発明を実施するには、葉酸を接触還元して得
られる粗製のTHFA(Biochem. Prep., 789
-92(1960)参照)又はTHFAをホルム
アルデヒド存在下還元する方法等の公知の方法に
よつて製された5-Me-THFAを、水等の反
応溶媒に懸濁せしめて得られる懸濁液に、好まし
くは窒素ガスを導入しながら、この懸濁液に2当
量以上の塩基性アミノ酸の水溶液を加えて反応せ
しめればよい。

本発明で使用する塩基性アミノ酸としてはア
ルギニン、オルニチン、リジン、ヒスチジン等を

3

あげることができる。

反応溶媒としては、水、含水アルコール等が使用されるが、使用に際して予め溶存している空気を除いたり、あるいは還元剤例えば亜硫酸塩の添加を行うことが好ましい。

反応液から目的物を単離するには、反応液に目的物が難溶或は不溶の有機溶媒例えばエタノール、アセトン、ジオキサン等を加えることによつて目的物を析出せしめ、それを濾取する等の常法によつて行われる。

尚、本目的物が単一物であることはペーパークロマトグラフィーにより確認される。

本発明によつて得られる THFA 及び 5-Me-THFA の塩基性アミノ酸塩は、比較的安定で水に易溶であり製剤化に適するものである。

実施例 1

公知方法によつて製された粗製 5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸 4.81 g を脱酸素した水 20 ml に懸濁させ、窒素ガス導入下にかきまぜながらアルギニン 3.48 g を脱酸素した水 20 ml に溶 20 解した溶液を徐々に加えると、反応液は淡黄色透明溶液となる。さらに約 20 分間かきまぜた後、反応液にエタノール 100 ml を加えると油状物質が得られる。この油状物質にエタノール 50 ml を加えると 5・6・7・8-テトラヒドロ葉 25 酸・アルギニンが淡黄色粉末として析出する。

これを窒素ガス雰囲気中加圧濾取し、乾燥する (収量 8.2 g)。

融点 195~197℃ (分解点)

元素分析値 ($C_{31}H_{51}N_{15}O_{10} \cdot 2H_2O$ とし 30 て)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	44.87	6.68	25.32
実験値	45.08	6.47	25.12

本品の紫外線吸収は入 max 297 mμ、入 35 min 243 mμ を示すが、これは 5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸の吸収と一致している。

実施例 2

実施例 1 に於いてアルギニンの代わりにリジン 2.92 g を反応させると、5・6・7・8-テ 40 ラヒドロ葉酸・リジンがほぼ定量的に得られる。

融点 189~191℃ (分解点)

4

元素分析値 ($C_{31}H_{51}N_{11}O_{10} \cdot 2H_2O$ とし て)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	48.12	7.16	19.91
実験値	48.36	6.95	20.21

実施例 3

5-メチル-5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸 2 水和物 4.96 g を脱酸素した水 20 ml に懸濁させ、窒素ガス導入下にかきまぜながら別にアルギ 10 ニン 3.48 g を脱酸素した水 20 ml に溶解した溶液を徐々に加えると、反応液は淡黄色透明溶液となる。さらに約 20 分間かきまぜた後、反応液にエタノール 100 ml を加えると油状物質が得られる。この油状物質にエタノール 50 ml を加える 15 と 5-メチル-5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸・アルギニンが淡黄色粉末として析出する。

これを窒素ガス中加圧濾取し、乾燥する (収量 8.3 g)。

融点 127~130℃ (分解点)

元素分析値 ($C_{32}H_{53}N_{15}O_{10} \cdot 2H_2O$ とし て)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	45.55	6.81	24.90
実験値	45.93	6.67	25.18

本品の紫外線吸収は入 max 290 mμ、入 min 245 mμ を示すが、これは 5-メチル-5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸の吸収と一致している。

実施例 4

実施例 3 と同様に、5-メチル-5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸・2 水和物 4.96 g とオル ニチン 2.64 g とを反応させると、5-メチル- 5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸・オルニチン がほぼ定量的に得られる。

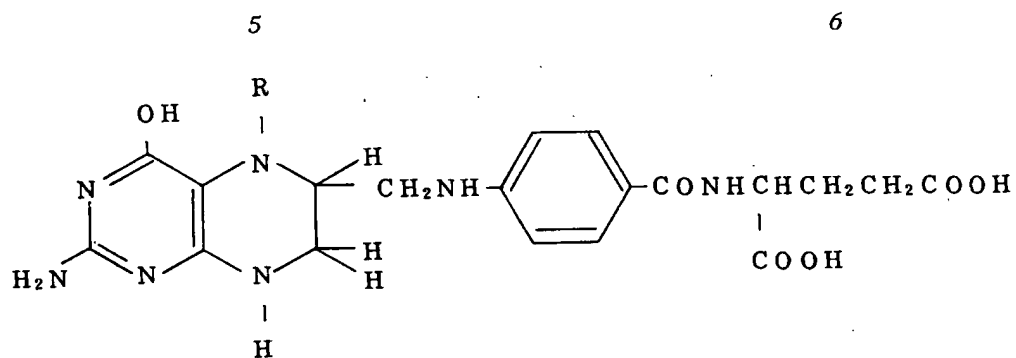
融点 149~155℃ (分解点)

元素分析値 ($C_{30}H_{49}N_{11}O_{10} \cdot 2H_2O$ とし て)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	47.42	7.03	20.28
実験値	47.72	7.03	20.50

特許請求の範囲

1 式



(式中Rは水素又はメチル基を意味する。) 10 する5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸又は5-
 で示される5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸又はメチル-5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸の塩
 は5-メチル-5・6・7・8-テトラヒドロ葉酸性アミノ酸塩の製造法。
 酸と塩基性アミノ酸とを反応させることを特徴と